

44

POWERED BY **Dialog****Substituted amino compounds and their use as analgesic active substances***Substituierte Aminoverbindungen und ihre Verwendung als analgetisch wirksame Substanzen**Composes amino substitues et leur utilisation comme substances actives analgesiques***Assignee:**

Grunenthal GmbH, (408700), Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, (DE), (Proprietor designated states: all)

**Inventor:**

Zimmer, Oswald, Dr., Talblick 39, 52146 Wurselen, (DE)  
 Strassburger, Wolfgang Werner Alfred, Prof. Dr., An den Quellen 32, 52146 Wurselen, (DE)  
 Buschmann, Helmut Heinrich, Dr., Austrasse 2, 52066 Aachen, (DE)  
 Englberger, Werner, Dr., Rudolfstrasse 15, 52223 Stolberg, (DE)  
 Friderichs, Elmar Josef, Dr., Zehntweg 24, 52223 Stolberg, (DE)

**Patent**

Country Code/Number	Kind	Date
EP 864559	A1	September 16, 1998 (Basic)
EP 864559	B1	June 05, 2002

**Application**

Country Code/Number	Date
EP 98102853	February 19, 1998

**Priority Application Number (Country Code, Number, Date):** DE 19710628 (970314)

**Designated States:** AT; BE; CH; DE; DK; ES; FI; FR; GB; GR; IE; IT; LI; LU; MC; NL; PT; SE

**Extended Designated States:** LT; LV; SI

**International Patent Class:** C07C-215/54; C07C-215/64; C07C-211/28; A61K-031/135

**Cited Patents (EP B):** BE 623394 A; DE 1149002 B; DE 1203247 B

**Cited References (EP B):**

- ROBERT BRUCE MOFFETT ET AL.: "a MILD METHOD FOR DEHYDRATING SOME CARBINOLS TO ALKENES. 1,1-diARYLAMINOALKENES AS ANALGESICS" ORGANIC PREPARATIONS AND PROCEDURES INTERNATIONAL, Bd. 11, Nr. 1, Februar 1979, Seiten 53-61, XP002062236
- D. I. BARRON ET AL.: "Compounds affecting the central nervous system." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 8, Nr. 6, November 1965, WASHINGTON US, Seiten 836-841, XP002062237
- CORNELIS GERRIT WARINGA ET AL.: "1,1-diaryl-3-aminopropenes and some related compounds" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA., Bd. 10, Nr. 4, 1975, PARIS FR, Seiten 343-348, XP002062238
- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 72, no. 11, 16.Marz 1970 Columbus, Ohio, US; abstract no.

54913e, KAMETANI, TETSUJI ET AL.: "Hypertensive agents" Seite 368; Spalte 2; XP002062240 & YAKUGAKU ZASSHI, Bd. 89, Nr. 11, 1969, Seiten 1613-1616,

- J. F. CAVALLA ET AL.: "compounds derived from the Mannich bases of Beta-phenylpropiophenone" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 7, Nr. 6, November 1964, WASHINGTON US, Seiten 716-721, XP002062239

**Abstract:** EP 864559 A1 (Translated)

New aromatic amino compounds

Substituted amino compounds of formula (I) and their salts are new. R1)) = H, OH, O-(1-6C alkyl) or O-(3-7C cycloalkyl), provided that R1)) is not H when R2)) and R7)) are both H or when there is an OCH3)) group in the 7-position; R2)) = H (if R1)) is not H), OH, 1-6C alkyl, O-aryl, 2-6C alkenylene-aryl, O-(3-7C cycloalkyl), Cl, F, 1-6C alkoxy, aryl, heterocyclyl, 1-6C alkyl-heterocyclyl, 1-6C alkyl-aryl, 5,6- or 6,7-benzo (which is optionally substituted by 1 or 2 Cl, F, CF3)), 1-6C alkyl, 1-6C alkoxy or OH groups); or R2)) + R7)) = O-(CH2))) - O or O-(CH2)))2)) - O in the 5,6- or 6,7- position; provided that when R1)) and R2)) or R7)) are H, R2)) or R7)) are not CF3)) and R2)) or R7)) cannot be a 7-OCH3)) group; R3)) = H; R4)) = 1-6C alkyl; or R3)) + R4)) = (CH2)))1-4)); R5)) = 1-6C alkyl or 3-7C cycloalkyl; R6)) = 1-6C alkyl, 1-6C alkyl-aryl, 1-6C alkyl-heterocyclyl, -CH2)) - CH=C(R8)))2)), -CH2)) - (3-7C cycloalkyl) or 3-7C cycloalkyl; R7)) = H (if R1)) is not H), OH, 1-6C alkyl, O-aryl, 2-6C alkenylene-aryl, O-(3-7C cycloalkyl), Cl, F, 1-6C alkoxy, aryl, heterocyclyl, 1-6C alkyl-heterocyclyl, 1-6C alkyl-aryl, 5,6- or 6,7-benzo (which is optionally substituted by 1 or 2 Cl, F, CF3)), 1-6C alkyl, 1-6C alkoxy or OH groups; R8)) = H or CH3)).



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11)

**EP 0 864 559 B1**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung  
des Hinweises auf die Patenterteilung:  
05.06.2002 Patentblatt 2002/23

(51) Int. Kl. : **C07C 215/54, C07C 215/64,  
C07C 211/28, A61K 31/135**

(21) Anmeldenummer: 98102853.3

(22) Anmeldetag: 19.02.1998

(54) **Substituierte Aminoverbindungen und ihre Verwendung als analgetisch wirksame Substanzen**

Substituted amino compounds and their use as analgesic active substances

Composés amino substitués et leur utilisation comme substances actives analgésiques

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
LT LV SI

(30) Priorität: 14.03.1997 DE 19710628

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
16.09.1998 Patentblatt 1998/38

(73) Patentinhaber: Grünenthal GmbH  
52078 Aachen (DE)

(72) Erfinder:  
• Zimmer, Oswald, Dr.  
52146 Würselen (DE)  
• Strassburger, Wolfgang Werner Alfred, Prof.  
Dr.  
52146 Würselen (DE)  
• Buschmann, Helmut Heinrich, Dr.  
52066 Aachen (DE)  
• Englberger, Werner, Dr.  
52223 Stolberg (DE)  
• Friderichs, Elmar Josef, Dr.  
52223 Stolberg (DE)

(56) Entgegenhaltungen:  
BE-A- 623 394 DE-B- 1 149 002  
DE-B- 1 203 247

(56) Entgegenhaltungen:

• ROBERT BRUCE MOFFETT ET AL.: "a MILD METHOD FOR DEHYDRATING SOME CARBINOLS TO ALKENES. 1,1-diARYLAMINOALKENES AS ANALGESICS" ORGANIC PREPARATIONS AND PROCEDURES INTERNATIONAL, Bd. 11, Nr. 1, Februar 1979, Seiten 53-61, XP002062236  
• D. I. BARRON ET AL.: "Compounds affecting the central nervous system." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 8, Nr. 6, November 1965, WASHINGTON US, Seiten 836-841, XP002062237  
• CORNELIS GERRIT WARINGA ET AL.: "1,1-diaryl-3-aminopropenes and some related compounds" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA., Bd. 10, Nr. 4, 1975, PARIS FR, Seiten 343-348, XP002062238  
• CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 72, no. 11, 16.März 1970 Columbus, Ohio, US; abstract no. 54913e, KAMETANI, TETSUJI ET AL.: "Hypertensive agents" Seite 368; Spalte 2; XP002062240 & YAKUGAKU ZASSHI, Bd. 89, Nr. 11, 1969, Seiten 1613-1616,  
• J. F. CAVALLA ET AL.: "compounds derived from the Mannich bases of Beta-phenylpropiophenone" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 7, Nr. 6, November 1964, WASHINGTON US, Seiten 716-721, XP002062239

Bemerkungen: Die Akte enthält technische

Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung  
eingereicht wurden und die nicht in dieser

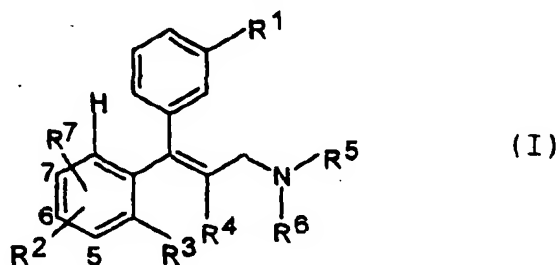
Patentschrift enthalten sind.

EP 0 864 559 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft substituierte Aminoverbindungen der allgemeinen Formel (I)



oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

[0002] Klassische Opioide wie das Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen, z. B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung und Obstipation und die Toleranzentwicklung eingeschränkt. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

[0003] Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an membranständige Rezeptoren, die zur Familie der sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Die biochemische und pharmakologische Charakterisierung von Subtypen dieser Rezeptoren hat nun die Hoffnung geweckt, daß subtypenspezifische Opioide über ein anderes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil als z.B. Morphin verfügen. Während Morphin selektiv an die sogenannten  $\mu$ -Rezeptoren bindet, wurden die endogenen Enkephaline als  $\delta$  selektive Peptide charakterisiert. Weitere pharmakologische Untersuchungen haben inzwischen die Existenz mehrerer Subtypen dieser Opioidrezeptoren ( $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ,  $\kappa_3$ ,  $\delta_1$  und  $\delta_2$ ) wahrscheinlich gemacht.

[0004] Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von  $\delta$ -rezeptorselektiven Substanzen sind wesentlich durch die Entdeckung des nicht-peptidischen Antagonisten Naltrindol erweitert worden. So steht inzwischen fest, daß  $\delta$ -Agonisten über ein eigenständiges antinociceptives Potential verfügen. Neben einer Vielzahl von tierexperimentellen Studien gibt es dazu auch eine Untersuchung mit dem peptidischen Agonisten DADL an Krebspatienten, bei denen Morphin keine analgetische Wirkung mehr hatte. Bei intrathekalen Gabe zeigte DADL einen lang anhaltenden analgetischen Effekt.

[0005] Deutlich unterscheiden sich  $\delta$ - von  $\mu$ -Agonisten in ihrer Wechselwirkung mit dem "endogenen Opioidantagonisten" Cholecystokin (CCK).

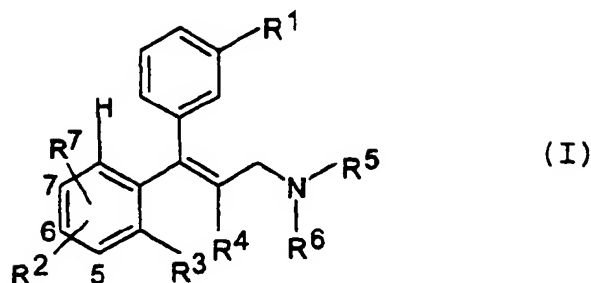
[0006] Neben diesem unterschiedlichen Wirkprofil könnte sich auch das Nebenwirkungsprofil der  $\delta$ -Agonisten von  $\mu$ -Agonisten unterscheiden, z.B. durch eine geringere Atemdepression.

[0007] Im Stand der Technik (Organic Preparations and Procedures Int. 11(2), 53-61 (1979)) sind symmetrisch substituierte 1,1-Diarylminoalkene als Analgetika beschrieben.

[0008] Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand deshalb darin, analgetisch wirksame Substanzen zu finden, deren biologische Wirksamkeit teilweise oder überwiegend über  $\delta$ -Opiatrezeptoren vermittelt wird.

[0009] Es wurde nun gefunden, daß diese Anforderungen von den Aminoverbindungen der allgemeinen Formel (I) erfüllt werden.

[0010] Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend substituierte Aminoverbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

$R^{1a}$  H, OH, O- $C_{1-6}$ -Alkyl, O- $C_{3-7}$ -Cycloalkyl; (wobei:  $R^{1a}$  ungleich H, wenn  $R^{2a}$  und  $R^{7a}$  gleich H oder in 7-Stellung eine  $OCH_3$ -Gruppe substituiert ist);

15  $R^{2a}$  H, OH,  $C_{1-6}$ -Alkyl, O-Aryl,  $C_{2-6}$ -Alkenylen-Aryl, O- $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Cl, F,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Aryl (wobei Aryl unsubstituierte oder ein- oder mehrfach mit OH, F, Cl,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Cycloalkoxy mit bis zu 7-C-Atomen,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{2-6}$ -Alkylen oder Phenyl substituierte Phenyle bedeutet, wobei wiederum die Phenylreste ancondensiert sein können, oder Aryl auch Naphtyl bedeutet),  
20  $C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl, 5,6- oder 6,7-Benzo-(an)kondensiert unsubstituiert, mono- oder disubstituiert mit Cl, F,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl, O- $C_{1-6}$ -Alkyl, OH, (wobei: wenn  $R^{1a}$  und  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  gleich H ist, kann  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  keine  $CF_3$ -Gruppe und  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  in 7-Stellung keine  $OCH_3$ -Gruppe darstellen),  
oder  $R^{2a}$  und  $R^{7a}$  zusammen -O-( $CH_2$ )<sub>(1-2)</sub> -O- (in 5,6- oder 6,7-Position);

$R^{3a}$  H;

25  $R^{4a}$   $C_{1-6}$ -Alkyl, oder  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  zusammen -( $CH_2$ )<sub>(1-4)</sub> -;

$R^{5a}$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl;

$R^{6a}$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl;  $C_{1-6}$ -Alkyl-Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyridazin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin bedeutet, - $CH_2$ - $CH=C(R^{6a})_2$ , - $CH_2$ -( $C_{3-7}$ )-Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl;

30  $R^{7a}$  H, OH,  $C_{1-6}$ -Alkyl, O-Aryl,  $C_{2-6}$ -Alkenylen-Aryl, O- $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Cl, F, Aryl,  $C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl, 5,6- oder 6,7-Benzo-(an)kondensiert unsubstituiert, mono- oder disubstituiert mit Cl, F,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl, O- $C_{1-6}$ -Alkyl, OH,  
(wobei: wenn  $R^{1a}$  und  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  gleich H ist, kann  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  keine  $CF_3$ -Gruppe und  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  in 7-Stellung keine  $OCH_3$ -Gruppe darstellen);

35 und

$R^{8a}$  H oder  $CH_3$

bedeuten, oder pharmazeutische verwendbare Salze davon.

[0011] Zu den bevorzugten substituierten Aminoverbindungen der allgemeinen Formel I zählen solche, worin

40  $R^{6a}$   $C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl oder  $C_{1-6}$ -Alkyl-Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl die oben angegebene Bedeutung hat, und  $R^{2a}$  und  $R^{7a}$   $C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl und  $R^{1a}$ ,  $R^{3a}$  bis  $R^{5a}$  und  $R^{8a}$  die oben angegebene Bedeutung der allgemeinen Formel I oder

45  $R^{2a}$ ,  $R^{7a}$  Aryl und  $R^{1a}$ ,  $R^{3a}$  bis  $R^{6a}$  und  $R^{8a}$  die oben angegebene Bedeutung der allgemeinen Formel I oder

$R^{1a}$  OH oder -O- $C_{1-6}$ -Alkyl,  $R^{5a}$  und  $R^{6a}$   $C_{1-6}$ -Alkyl bedeuten,  $R^{2a}$  bis  $R^{4a}$  und  $R^{7a}$  die weiter oben erwähnte Bedeutung haben.

50 [0012] Besonders bevorzugt sind Verbindungen worin  $R^{1a}$  OH,  $R^{5a}$  und  $R^{6a}$  Methyl,  $R^{2a}$  bis  $R^{4a}$  und  $R^{7a}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I besitzen.

[0013] Der Ausdruck " $C_{1-6}$ -Alkyl" bedeutet in der vorliegenden Erfindung geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffe mit 1-6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl und n-Hexyl genannt.

55 [0014] Der Ausdruck " $C_{1-6}$ -Alkoxy" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung geradkettige oder verzweigte

Kohlenwasserstoffe mit 1-6 Kohlenstoffatomen wie oben definiert, die über das Sauerstoffatom gebunden sind.

[0015] Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung unsubstituierte oder ein- oder mehrfach mit OH, F, Cl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-7</sub>-Cycloalkoxy, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkylen, Heterocyclyl oder Phenyl substituierte Phenyle. Die Heterocycli oder Phenylreste können gegebenenfalls ankondensiert sein. Der Ausdruck kann gegebenenfalls auch Naphthyl bedeuten.

[0016] Unter dem Ausdruck "Heterocyclyl" sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung 5- oder 6-gliedrige gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls mit einem ankondensierten Arylsystem versehene, heterocyclische Verbindungen zu verstehen, die 1 oder 2 Heteroatome aus der Gruppe von Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten.

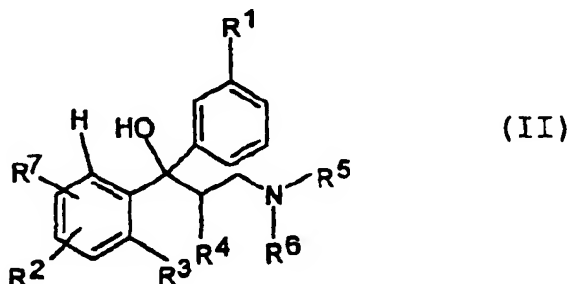
[0017] Beispielhaft seien für die gesättigten Heterocyclen 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran und 1,4-Thioxan aufgeführt.

[0018] Aus der Gruppe der ungesättigten Heterocyclen seien beispielhaft Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyridazin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin und Chinazolin aufgeführt.

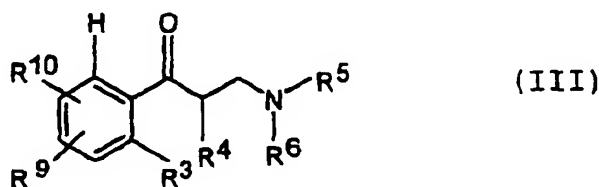
[0019] Die Ausdrücke "C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl" bzw. "C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Heterocyclyl" bedeuten im Rahmen der vorliegenden Erfindung, daß die zAryle" bzw. "Heterocyclen" wie oben definiert über eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Gruppe gebunden sind.

[0020] Unter dem Ausdruck "Silanylverbindung" sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Trialkyl- oder Triarylsilyl-, Dialkylarylsilyl- oder Diarylalkylsilyl- zu verstehen, die als Schutzgruppe für die Hydroxy-Funktion verwendet werden. Beispielhaft seien Triethylsilyl-, Tripropylsilyl-, Dimethyl-phenylsilyl-, Di-tert-butylphenylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Dimethylisopropylsilyl-, Diethylisopropylsilyl-, Dimethylthexylsilyl-, tert-Butyldimethylsilyl-, tert-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Tri-p-xylylsilyl-, Triphenylsilyl-, Diphenylmethylsilyl- oder Propyl-diphenylsilyl erwähnt.

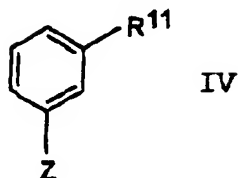
[0021] Erfindungsgegenstand ist auch ein Verfahren zur Herstellung der substituierten Aminoverbindungen der allgemeinen Formel (I), das gekennzeichnet ist durch die Umsetzung eines tertiären Alkohols der allgemeinen Formel (II)



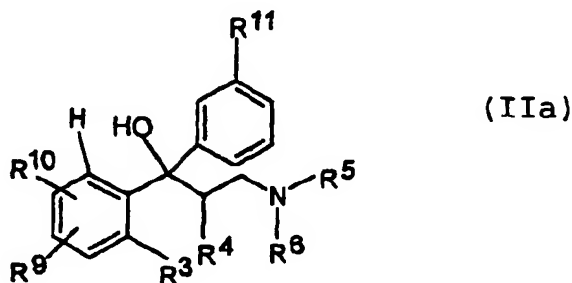
wobei R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> dieselbe Bedeutung wie in Formel (I) haben, mit halbkonzentrierten oder konzentrierten organischen oder anorganischen Säuren, insbesondere Ameisensäure oder Salzsäure in einem Temperaturbereich von 0° C und 100° C, wobei die tertiären Alkohole der allgemeinen Formel II, dadurch erhalten werden, daß β-Aminoketone der allgemeinen Formel (III)



wobei R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> dieselbe Bedeutung wie in Formel (I) besitzen und R<sup>9</sup> wie R<sup>2</sup> und R<sup>10</sup> wie R<sup>7</sup> definiert ist, mit der Ausnahme, daß die Hydroxy-Funktion in geschützter Form z. B. als Benzyloxy- oder Silanyloxygruppe vorliegt und mit einer metallorganischen Verbindung der Formel (IV)



in der Z für MgCl, MgBr, Mgl oder Li steht und R<sup>11a</sup> wie R<sup>1a</sup> definiert ist, mit der Ausnahme, daß die Hydroxy-Funktion in geschützter Form als Benzyloxy- oder Silanyloxygruppe wie z. B. tert-Butyldiphenylsilyloxy, die zu einer Verbindung der Formel IIa umgesetzt werden



und diese dann in die Verbindung der Formel (II) überführt werden.

**[0022]** Die Umsetzung der Verbindungen (III) und (IV) wird in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen -70°C und +60°C durchgeführt. Verbindungen der Formel (IV), in denen Z für ein Lithiumatom steht, werden dabei aus Verbindungen der Formel (IV), in denen Z Br oder I bedeutet, durch Halogen-Lithiumaustausch mittels z.B. einer n-Butyllithium/n-Hexan-Lösung gewonnen.

**[0023]** Für die Umsetzung einer Verbindung der Formel (IIa) zu einer der Formel (II) stehen in Abhängigkeit von R<sup>9a</sup>, R<sup>10a</sup> bzw. R<sup>11a</sup> mehrere Methoden zur Verfügung.

**[0024]** Stehen R<sup>9a</sup>, R<sup>10a</sup> und/oder R<sup>11a</sup> für eine Benzyloxygruppe, so geschieht dies zweckmäßig durch eine reduktive Debenzylierung mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff, wobei Platin oder Palladium, absorbiert auf einem Trägermaterial wie Aktivkohle, als Katalysator dienen. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem C<sub>1-4</sub>-Alkylalkohol bei Drücken von 1 bis 100 bar und Temperaturen von +20° C bis +100° C durchgeführt, wobei die Verbindung (IIa) vorzugsweise in Form eines ihrer Salze eingesetzt wird.

**[0025]** Stellen R<sup>9a</sup>, R<sup>10a</sup> und/oder R<sup>11a</sup> eine Silylgruppe dar, so erfolgt die Abspaltung der Schutzgruppe dadurch, daß man die entsprechende Verbindung der Formel (IIa) bei +20°C in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan oder Diethylether mit Tetra-n-butylammoniumfluorid umsetzt oder mit einer methanolischen Lösung von Chlorwasserstoff behandelt.

**[0026]** Stehen R<sup>9a</sup>, R<sup>10a</sup> und/oder R<sup>11a</sup> in der Verbindung der Formel (IIa) für den Methoxyrest, läßt sich durch Umsetzung mit Diisobutylaluminiumhydrid in einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie z. B. Toluol oder Xylol bei einer Temperatur zwischen 60° C und 130° C die Verbindung der Formel (II) herstellen, in der R<sup>1a</sup> für eine Hydroxygruppe steht. Man kann auch direkt die analoge Verbindung der Formel (I) erhalten, indem man IIa entweder mit einer Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig oder konzentrierter Bromwasserstoffsäure zum Rückfluß erhitzt.

**[0027]** Auch aus Verbindungen der Formel (I), in denen R<sup>1a</sup> und/oder R<sup>2a</sup> und/oder R<sup>7a</sup> für eine Methoxygruppe stehen, lassen sich wie oben beschrieben durch Umsetzung mit Diisobutylaluminiumhydrid Verbindungen der Formel I mit R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup> und/oder R<sup>7a</sup> gleich OH erhalten.

**[0028]** Die Verbindungen der Formel (I) lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure in an sich bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel wie Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride ist Trimethylchlorosilan in wasserhaltiger Lösung besonders geeignet.

**[0029]** Darüber hinaus ist die Verwendung der erfindungsgemäßen substituierten Aminoverbindungen der allgemeinen Formel (I) als Wirkstoff in Arzneimitteln Gegenstand der Erfindung. Die analgetisch wirksamen



Formulierungen enthalten neben mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel (I) Hilfsstoffe, beispielsweise Trägermittel, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und Bindemittel. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parentale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hauptpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Aus oral oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Die an Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung.

[0030] Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

[0031] Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

[0032] Die dünnenschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

[0033] Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

#### Beispiel 1

3-(2-Dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-naphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

1. Stufe:

#### (RS)-2-Dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on

[0034] Eine Lösung von 21 ml 3,4-Dihydro-2H-naphthalin-1-on in 200 ml Eisessig wurde nacheinander mit 8,2 g Dimethylamin, Hydrochlorid und 3,0 g Paraformaldehyd versetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden auf 100°C erhitzt, danach wurde im Vakuum das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen. Man extrahierte dreimal mit je 100 ml Diethylether. Die wäßrige Phase wurde unter kräftigem Rühren durch portionsweise Zugabe von Kaliumcarbonat auf pH 10 gebracht. Dann wurde dreimal mit je 150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die Extrakte wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Eindampfen des Filtrats im Vakuum blieben 15,4 g (75,6 % d.Th.) (RS)-2-Dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on als gelbliches Öl zurück.

2. Stufe:

#### (1RS, 2RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-ol

[0035] Eine Lösung von 7,5 g 1-Brom-3-methoxy-benzol in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde bei -50°C unter Rühren und N<sub>2</sub>-Schutzgasatmosphäre tropfenweise mit 25 ml einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Man rührte 30 Minuten bei -30°C nach und tropfte dann bei -50°C eine Lösung von 6,1 g des Produkts aus Stufe 1 in 120 ml trockenem Tetrahydrofuran zu. Die Mischung wurde danach 3 Stunden bei -50°C, dann 12 Stunden bei -20°C gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Salzsäure (10 %) wurde zweimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die salzsaure Phase wurde durch Zugabe von Kaliumcarbonat auf ca. pH 10 gebracht und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte trocknete man über Natriumsulfat, dampfte das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch mit Essigsäureethylester /Methanol = 3/1 als Elutionsmittel. Dabei fielen 5,3 g (56,5 % d. Th.) (1RS, 2RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-ol in Form eines viskosen Öls an.

3. Stufe:

#### 3-(2-Dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-naphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0036] 5,2 g des Produkts aus Stufe 2 wurden mit 160 ml einer Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig (33 % HBr) 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 150 ml Wasser

# EP 0 864 559 B1

aufgenommen. Es wurde mit Natriumcarbonat alkalisiert und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen der Extrakte mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und Trocknen über Natriumsulfat wurde eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch mit Essigsäureethylester/Methanol = 5/1 als Elutionsmittel gereinigt. Die so erhaltene Base der Titelverbindung wurde mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon ins Hydrochlorid übergeführt.

5 Ausbeute: 2,3 g (43,8 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 197 - 199°C

## 10 Beispiel 2

[0037] Unter Einsatz von Indan-1-on, 3,4-Dihydro-2H-phenanthren-1-on, 6,7,8,9-Tetrahydro-benzocyclohepten-5-on, 7,8,9,10-Tetrahydro-6H-benzocycloocten-5-on, 5-Phenyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on, 6-Phenyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on, 6-(3-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on, 8,9,10,11-Tetrahydro-cyclohepta[α]naphthalin-1-on, 3,4-Dihydro-2H-anthracen-1-on oder 6-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on anstelle von 3,4-Dihydro-2H-naphthalin-1-on sowie ggf. anderer Amine in Stufe 1 wurden unter Anwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise analog erhalten:

2a : 3-(6-Dimethylaminomethyl-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl)-phenol, Hydrochlorid

20 [0038] Schmelzpunkt: 218 - 220°C.

2b : 3-(6-Diethylaminomethyl-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0039] Schmelzpunkt: 208 - 211°C

25 2c : 3-(6-Di-n-propylaminomethyl-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0040] Schmelzpunkt: 199 - 201°C

30 2d : 3-(6-[(Methyl-phenethyl-amino)-methyl]-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0041] Schmelzpunkt: Zersetzung ab 117°C

2e : 3-(6-[(Benzyl-methyl-amino)-methyl]-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl)-phenol, Hydrochlorid

35 [0042] Schmelzpunkt: Zersetzung ab 80°C

2f : 3-(6-Dimethylaminomethyl-7,8,9,10-tetrahydrobenzocycloocten-5-yl)-phenol, Hydrochlorid

40 [0043] Schmelzpunkt: 251 - 253,5° C

2g : 3-(6-[(Cyclopropyl(methyl-methyl-amino)-methyl]-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0044] Schmelzpunkt: 200 - 202° C

45 2h : 3-(6-[(Methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amino)-methyl]-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl)-phenol, Dihydrochlorid

[0045] Schmelzpunkt: 100 - 105° C

2i : 3-(2-Dimethylaminomethyl-3H-inden-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

50 [0046] Schmelzpunkt: 210 - 212° C

2j : 3-(2-Dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-phenanthren-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

55 [0047] Schmelzpunkt: 253 - 254° C

2k : 3-(2-Dimethylaminomethyl-5-phenyl-3,4-dihydronaphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0048] Schmelzpunkt: 250 - 253,5°C

2l : 3-(2-Dimethylaminomethyl-6-phenyl-3,4-dihydronaphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0049] Schmelzpunkt: 242 - 243°C

2m : 3-[6-(3-Chlor-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-naphth-1-yl]-phenol, Hydrochlorid

[0050] Schmelzpunkt: Zersetzung ab 152°C

2n : 3-(6-Dimethylaminomethyl-10,11-dihydro-9H-cyclohepta[*a*]naphth-7-yl)phenol, Hydrochlorid

[0051] Schmelzpunkt: 264 - 267°C

2o : 3-(2-Dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-anthracen-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0052] Schmelzpunkt: 220 - 222°C

2p : 3-[6-(4-Chlor-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-3,4-dihydro-naphth-1-yl]-phenol, Hydrochlorid

[0053] Schmelzpunkt: 245 - 247°C

2q : 2-[6-[(Furan-3-ylmethyl-amino)-methyl]-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl]-phenol, Hydrochlorid

Beispiel 3

(6-Methoxy-1-phenyl-3,4-dihydro-naphth-2-ylmethyl)-dimethylamin, Hydrochlorid

1. Stufe:

[0054] Eine Lösung von 50 g 6-Methoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on in 500 ml Acetonitril wurde mit 26,6 g N,N-Dimethylmethylenimmoniumchlorid und zwei Tropfen Acetylchlorid versetzt und die Mischung 30 Stunden bei 20°C gerührt. Das kristalline Produkt wurde isoliert, mit Adeton gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Man erhielt so 70,9 g (92,5 %) des Hydrochlorids der Titelverbindung (Schmelzpunkt: 180 - 182°C), aus dem mit verdünnter Natronlauge die Base freigesetzt wurde, die man mit Dichlormethan extrahierte. Nach Trocknen der Extrakte über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum blieben 56,3 g (RS)-2-Dimethylaminomethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on in Form eines gelblichen Öls zurück.

2. Stufe:

(1 RS, 2 RS)-2-Dimethylaminomethyl-6-methoxy-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-ol

[0055] Eine Lösung von 20,5 g des Produkts aus Stufe 1 in 300 ml trockenem Diethylether wurde bei -60°C unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff tropfenweise mit 50 ml einer 2-molaren Lösung von Phenyllithium in Cyclohexan/Diethylether = 70/30 versetzt. Es wurde 2 Stunden bei -60°C nachgerührt und dann mit 150 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum zurückbleibende Öl wurde durch Säulenchromatographie mit Diisopropylether als Elutionsmittel gereinigt. Dabei fielen 21,3 g (78,0 % d.Th.) (1 RS, 2 RS)-2-Dimethylaminomethyl-6-methoxy-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-ol als Öl an.

3. Stufe:

(6-Methoxy-1-phenyl-3,4-dihydro-naphth-2-ylmethyl)-dimethylamin, Hydrochlorid

[0056] Eine Lösung von 6,3 g des Produkts aus Stufe 2 in 100 ml Salzsäure (10 %) wurde 12 Stunden bei 20°C

gerührt. Dann wurde mit 1N Natronlauge alkalisiert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Essigsäureethylester/Methanol = 3/1 als Elutionsmittel gereinigt. Die Base wurde dann mit Chlor-trimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ins Hydrochlorid übergeführt. (Ausbeute: 5,4 g = 81 % d.Th.; Schmelzpunkt: 189 - 191°C).

5

Beispiel 4(5-Methoxy-1-phenyl-3,4-dihydro-naphth-2-ylmethyl)-dimethylamin, Hydrochlorid

10

[0057] Bei Verwendung von 5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on als Ausgangsverbindung wurde nach der in Beispiel 3 beschriebenen Reaktionsfolge und Verfahrensweise die Titelverbindung in Form weißer Kristalle erhalten. Schmelzpunkt: 205 - 206°C

Beispiel 5

15

5a : 6-Dimethylaminomethyl-5-phenyl-7,8-dihydro-naphth-2-ol, Hydrochlorid

20

[0058] 3,5 g des Produkts aus Beispiel 3 wurden wie in Beispiel 1, Stufe 3, beschrieben mit 100 ml einer Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig (33 % HBr) umgesetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung, säulenchromatographischer Reinigung und Umsetzung mit Trimethylchlorsilan/Wasser wurden 2,4 g (63,7 % d.Th.) der Titelverbindung in Form weißer Kristalle erhalten.

Schmelzpunkt: 189 - 191°C

25

5b : 6-Dimethylaminomethyl-5-phenyl-7,8-dihydro-naphth-1-ol, Hydrochlorid

[0059] Unter Anwendung der in Beispiel 5 a beschriebenen Verfahrensweise erhielt man aus dem Produkt aus Beispiel 4 analog die Titelverbindung.

30

Schmelzpunkt: 245 - 247°C

Beispiel 6

35

6-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxy-phenyl)-7,8-dihydronaphth-2-ol, Hydrochlorid

1. Stufe:

(1RS, 2RS)-2-Dimethylaminomethyl-6-methoxy-1-(3-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-ol

40

[0060] Aus 7,3 g Magnesiumspänen und 56,1 g 1-Brom-3-methoxybenzol in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter leichtem Sieden das entsprechende Grignardreagenz dargestellt. Dazu tropfte man bei +5 bis 10°C eine Lösung von 46,7 g (RS)-2-Dimethylaminomethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on (Produkt aus Beispiel 3, 1. Stufe) in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran. Es wurde 16 Stunden bei + 22°C nachgerührt und, nach Abkühlen auf ca. 10°C, mit 100 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung zersetzt. Die Reaktionsmischung verdünnte man mit 100 ml Wasser und 200 ml Diethylether, trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase noch zweimal mit je 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum von den flüchtigen Bestandteilen befreit. Der ölige Rückstand wurde durch Säulenchromatographie mit Essigsäureethylester als Elutionsmittel gereinigt, wobei 43,9 g (64,3 % d.Th.) (1RS, 2RS)-2-Dimethylaminomethyl-6-methoxy-1-(3-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ol anfielen.

50

2. Stufe:

6-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxy-phenyl)-7,8-dihydronaphth-2-ol, Hydrochlorid

55

[0061] 34,2 g des Produkts aus Stufe 1 wurden mit 350 ml einer Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig (33 % HBr) 20 Stunden bei einer Temperatur von 100° bis 110° C gerührt. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der

## EP 0 864 559 B1

Rückstand in 500 ml Wasser aufgenommen. Nach Aufarbeitung wie in Beispiel 1, Stufe 2, beschrieben, reinigte man säulenchromatographisch mit Essigsäureethylester/Methanol = 3/1 als Elutionsmittel. Die so erhaltene Base der Titelverbindung wurde mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon ins Hydrochlorid übergeführt.

Ausbeute: 12,2 g (41,2 % d. Th.)

5 Schmelzpunkt: 210 - 212°C

### Beispiel 7

10 [0062] Die zu dem Produkt in Beispiel 6 isomeren Verbindungen 7a und 7b wurden durch Verwendung entsprechender Ausgangssubstanzen nach der in Beispiel 6 beschriebenen Verfahrensweise erhalten:

7a : 6-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxy-phenyl)-7,8-dihydro-naphth-1-ol, Hydrochlorid

15 [0063] Schmelzpunkt: 260 - 262°C

7b : 7-Dimethylaminomethyl-8-(3-hydroxy-phenyl)-5,6-dihydro-naphth-2-ol, Hydrochlorid

20 [0064]  
Schmelzpunkt: 239 - 242°C

25 [0065] Ersatz von (RS)-2-Dimethylaminomethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on in Beispiel 6, Stufe 1, durch (RS)-6-Dimethylaminomethyl-2-methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-benzocyclohepten-5-on (7c) bzw. (RS)-2-Dimethylaminomethyl-6-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on (7d) und Weiterreaktion nach der in Beispiel 6 beschriebenen Verfahrensweise lieferte:

7c : 6-Dimethylaminomethyl-5-(3-hydroxy-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-2-ol, Hydrochlorid

30 [0066]  
Schmelzpunkt: Zersetzung ab 110°C

35 7d : 3-[2-Dimethylaminomethyl-6-(3-hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-naphth-1-yl]-phenol, Hydrochlorid

### Beispiel 8

40 3-(2-Dimethylaminomethyl-7-phenoxy-3,4-dihydro-naphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

1. Stufe:

7-Phenoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on

45 [0067] Eine Suspension von 60,8 g Kaliumcarbonat in 300 ml trockenem Pyridin wurde mit 35,7 g 7-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on versetzt und die Mischung auf 40°C erwärmt. Danach gab man unter Rühren zunächst 19,9 g Kupfer(II)-oxid zu, anschließend tropfenweise 39,6 g Brombenzol. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage zum Rückfluß erhitzt. Nach gründlichem Abdampfen des Pyridins im Vakuum verrührte man den Rückstand mit 200 ml Essigsäureethylester und filtrierte über Kieselgel. Das Filtrat wurde mit gesättigten Lösungen von Ammoniumchlorid und Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch mit n-Hexan/Essigsäureethylester als Elutionsmittel und erhielt dabei 41,2 g (78,6 % d. Th.) 7-Phenoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on.

55 2. Stufe:

2-Dimethylaminomethyl-7-phenoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on

**[0068]** Analog Beispiel 3, Stufe 1, wurden 40,5 g des Produkts aus Stufe 1 in 500 ml Acetonitril mit 16,0 g N,N-Dimethylmethylen-immoniumchlorid umgesetzt. Man erhielt nach entsprechender Aufarbeitung 45,8 g (91,3 % d. Th.) 2-Dimethylaminomethyl-7-phenoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on in Form eines Öls.

3. Stufe:

(1RS, 2RS)-1-[3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-2-dimethylaminomethyl-7-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-ol

**[0069]** Eine Lösung von 41,2 g (3-Brom-phenoxy)-tert-butyl-diphenyl-silan in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde bei -40°C unter Rühren und Überleiten von trockenem Stickstoff tropfenweise mit 62,5 ml einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Man rührte 30 Minuten nach und tropfte dann eine Lösung von 25,1 g des Produkts aus Stufe 2 in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran zu. Das Reaktionsgemisch ließ man innerhalb von 12 Stunden auf +20°C erwärmen und zersetzte durch Zugabe von 100 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Nach Verdünnen mit je 200 ml Wasser und Essigsäureethylester wurde die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man reinigte den Rückstand säulenchromatographisch mit Essigsäureethylester als Elutionsmittel und erhielt so 32,9 g (61,6 % d.Th.) (1RS, 2RS)-1-[3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-phenyl]-2-dimethylaminomethyl-7-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-ol als nahezu farbloses viskoses Öl.

4. Stufe:

(1RS, 2RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-phenyl)-7-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-ol

**[0070]** Eine Lösung von 31,4 g des Produkts aus Stufe 3 in 360 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde bei +5°C bis 10°C unter Rühren tropfenweise mit 57,5 ml einer 1-molaren Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach beendeter Zugabe rührte man 3 Stunden bei 20°C, versetzte mit 150 ml einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid und extrahierte dreimal mit je 150 ml Essigsäureethylester. Die Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man reinigte den Rückstand säulenchromatographisch mit Essigsäureethylester/Methanol = 5/1 als Elutionsmittel und erhielt so 17,3 g (88,7 % d. Th.) (1RS, 2RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-phenyl)-7-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-ol als leicht gelb gefärbtes viskoses Öl.

5. Stufe:

3-(2-Dimethylaminomethyl-7-phenoxy-3,4-dihydro-naphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

**[0071]** 15,6 g des Produkts aus Stufe 4 wurden wie in Beispiel 3, Stufe 3, beschrieben, mit 150 ml einer 6 N Salzsäure zur Reaktion gebracht. Nach analoger Aufarbeitung und Überführung ins Hydrochlorid erhielt man 12,1 g (73,8 % d. Th.) 3-(2-Dimethylaminomethyl-7-phenoxy-3,4-dihydronaphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid in Form weißer Kristalle.

Schmelzpunkt: 210 - 212°C

#### Beispiel 9

**[0072]** In Beispiel 8, Stufe 2, wurde 7-Phenoxy-3,4-dihydro-2Hnaphthalin-1-on durch die entsprechenden 5-Methoxy-(9a), 7-Phenyl- (9b), 7-Phenethyl- (9d), 5-Phenoxy-(9e), 6-Phenoxy- (9f) und 7-n-Butylderivate (9c) bzw. durch 2-Phenoxy-6,7,8,9-tetrahydro-benzocyclohepten-5-on (9g) ersetzt. In einer Beispiel 8 analogen Reaktionsfolge und Verfahrensweise erhielt man daraus:

9a : 3-(2-Dimethylaminomethyl-5-methoxy-3,4-dihydronaphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

**[0073]** Schmelzpunkt: 245 - 247°C

9b : 3-(2-Dimethylaminomethyl-7-phenyl-3,4-dihydronaphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0074] Schmelzpunkt: 232 - 233°C

9c : 3-(7-n-Butyl-2-dimethylaminomethyl-3,4-dihydronaphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0075] Schmelzpunkt: 202 - 205°C

9d : 3-(2-Dimethylaminomethyl-7-phenethyl-3,4-dihydronaphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0076] Schmelzpunkt: 233 - 237°C

9e : 3-(2-Dimethylaminomethyl-5-phenoxy-3,4-dihydronaphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0077] Schmelzpunkt: 197 - 198°C

9f : 3-(2-Dimethylaminomethyl-6-phenoxy-3,4-dihydronaphth-1-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0078] Schmelzpunkt: 224,5 - 226°C

9g : 3-(6-Dimethylaminomethyl-2-phenoxy-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0079] Schmelzpunkt: 245 - 247°C

#### Beispiel 10

3-(6-[Allyl-methyl-amino)-methyl]-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl)-phenol, Hydrochlorid

1. Stufe:

6-[(Allyl-methyl-amino)-methyl]-6,7,8,9-tetrahydro-benzocyclohepten-5-on

[0080] 5,2 g 6,7,8,9-Tetrahydro-benzocyclohepten-5-on, 0,96 g Paraformaldehyd und 10,0 g Allyl-methyl-amin, Hydrochlorid in 60 ml Eisessig wurden wie in Beispiel 1, Stufe 1, zur Reaktion gebracht. Nach analoger Aufarbeitung erhielt man 6,7 g (84,8 % d. Th.) 6-[(Allylmethyl-amino)-methyl]-6,7,8,9-tetrahydro-benzocyclohepten-5-on als gelbliches Öl.

Endstufe:

3-(6-[Allyl-methyl-amino)-methyl]-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl)-phenol, Hydrochlorid

[0081] Das Produkt aus Stufe 1 wurde nach der in Beispiel 8, Stufen 3 - 5, beschriebenen Verfahrensweise weiter umgesetzt. Man erhielt so 3-(6-[Allyl-methyl-amino)-methyl]-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-5-yl)-phenol, Hydrochlorid in Form weißer Kristalle.

Schmelzpunkt: 156 - 159°C (Zers.)

#### Beispiel 11

a) 3-[3-Dimethylamino-1-(3-hydroxy-phenyl)-2-methylpropenyl]-phenol, Hydrochlorid

1. Stufe:

(2RS)-3-Dimethylamino-1,1-bis-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propan-1-ol, Hydrochlorid

[0082] 27,0 g Magnesiumspäne wurden in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran gerührt. Man tropfte 207,6 g 1-Brom-3-methoxy-benzol, gelöst in 400 ml trockenem Tetrahydrofuran, so zu, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe erhitze man noch eine Stunde unter Rückfluß, kühlte dann auf +5 bis 10°C ab und tropfte bei dieser Temperatur 166,0 g (RS)-3-Dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propan-1-on, gelöst in 400 ml

Tetrahydrofuran, zu. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehengelassen und anschließend erneut auf 5 bis 10° C abgekühlt. Durch Zugabe von 300 ml 20 %iger Ammoniumchloridlösung wurde die Grignardlösung zersetzt. Die Reaktionsmischung verdünnte man mit 400 ml Ether, trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase zweimal mit 250 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (342 g) wurde in 4000 ml 2-Butanon aufgenommen und mit 81,5 g Trimethylchlorsilan und 13,5 ml Wasser versetzt. Über Nacht kristallisierten bei 4 bis 5° C 165,0 g (60 % d. Th.) 3,3-Bis-(2-hydroxy-phenyl-2-methyl-prop-2-enyl)-dimethylamin, Hydrochlorid aus.

[0083] Schmelzpunkt: 158 - 160°C

2. Stufe:

3-[3-Dimethylamino-1-(3-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propenyl]-phenol, Hydrochlorid

[0084] 58 g (2RS)-3-Dimethylamino-1,1-bis-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propan-1-ol, Hydrochlorid aus Stufe 1 wurden in 2000 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure (47 %ig) gelöst und 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 800 ml Wasser, 2000 ml Dichlormethan und 80 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Nach Abtrennung der Dichlormethanphase wurde die Wasserphase zweimal mit 1000 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (42 g), gelöst in einem Gemisch bestehend aus 100 ml Essigsäureethylester und 100 ml Tetrahydrofuran, wurde durch Säulenchromatographie gereinigt. Die Elution mit Essigsäureethylester/Methanol = 4/1 ergab 22 g Base. Diese wurden in 500 ml 2-Butanon gelöst und mit 8,5 g Trimethylchlorsilan und 16 ml Wasser versetzt. Das auskristallisierte Hydrochlorid (14,6 g) wurde abgesaugt und zur Reinigung in 1000 ml 2-Butanon suspendiert. Die Suspension wurde 5 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 13,5 g Hydrochlorid (26,4 d. Th.) erhalten.

[0085] Schmelzpunkt: 222 - 224°C

b), Z-3-(1-Biphenyl-4-yl-3-dimethylamino-2-methyl-propenyl)-phenol, Hydrochlorid

[0086] Nach der in Beispiel 11a beschriebenen Verfahrensweise und bei Verwendung von (RS)-1-Biphenyl-4-yl-3-dimethylamino-2-methyl-propan-1-on erhielt man analog die Titelverbindung.

[0087] Schmelzpunkt: 192 - 194° C

[0088] Unter Verwendung entsprechender substituierter Dimethylamino-alkan-1-one in Stufe 1 erhielt man nach analoger Reaktionsfolge:

11c: E-3-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-dimethylamino-2-methyl-propenyl]-phenol, Hydrochlorid

[0089] Schmelzpunkt: 176 - 178°C

11d: Z-3-[1-(4-Chlor-phenyl)-3-dimethylamino-2-methylpropenyl]-phenol, Hydrochlorid

[0090] Schmelzpunkt: 144 - 146°C

11e: Z-3-[3-Dimethylamino-2-methyl-1-(4-phenoxyphenyl)-propenyl]-phenol, Hydrochlorid

[0091] Schmelzpunkt: 190 - 192°C

11f: Z-3-(3-Dimethylamino-2-methyl-1-p-tolyl-propenyl)-phenol, Hydrochlorid

[0092] Schmelzpunkt: 200 - 201°C

11g: Z-3-(2-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-but-1-enyl)-phenol, Hydrochlorid

[0093] Schmelzpunkt: 188 - 190°C

11h: Z-3-[1-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-dimethylamino-2-methyl-propenyl]-phenol, Hydrochlorid

[0094] Schmelzpunkt: 156 - 158°C

11i: Z-3-[3-Dimethylamino-2-methyl-1-(4-styryl-phenyl)-propenyl]-phenol, Hydrochlorid



[0095] Schmelzpunkt: 236 - 237°C

11j : Z-3-[3-Dimethylamino-2-methyl-1-(4-phenethylphenyl)-propenyl]-phenol, Hydrochlorid

[0096] Schmelzpunkt: 183 - 185°C

11k : Z-3-[3-Dimethylamino-1-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propenyl]-phenol, Hydrochlorid

11l : Z-3-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-dimethylamino-2-methyl-propenyl)-phenol, Hydrochlorid

[0097] Schmelzpunkt: 121 - 124°C

[0098] Die unten beschriebenen Delta-Opiatrezeptor-Bindungsuntersuchungen zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) hervorragende Wirkungen als Analgetika aufweisen.

#### δ-Opiatrezeptor-Bindungsuntersuchungen

[0099] Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zum δ-Opiatrezeptor wurde an Hirnmembranhomogenaten (Homogenat von Rattenhirn ohne Cerebellum, Pons und Medulla oblongata von männlichen Wistar-Ratten) durchgeführt.

[0100] Hierzu wurde das jeweils frisch präparierte Rattenhirn unter Eiskühlung in 50 mmol/l Tris-HCl (pH 7,4) homogenisiert und für 10 Minuten bei 5.000 g und 4°C zentrifugiert. Nach Dekantieren und Verwerfen des Überstandes, erneutem Aufnehmen und Homogenisieren des Membransedimentes in 50 mmol/l Tris-HCl (pH 7,4) wurde das Homogenat anschließend für 20 Minuten bei 20.000 g und 4°C zentrifugiert. Dieser Waschschrift wurde nochmals wiederholt. Danach wurde der Überstand dekantiert und das Membransediment in kaltem 50 mmol/l Tris-HCl, 20 % Glycerol (w/v), 0,01 % Bacitracin (w/v) (pH 7,4) homogenisiert und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren. Für die Rezeptorbindungstestung wurden die Aliquote aufgetaut und 1:10 mit dem Bindungstest-Puffer verdünnt.

[0101] Im Bindungstest wurde als Puffer ein 50 mmol/l Tris-HCl, 5 mmol/l MgCl<sub>2</sub> (pH 7,4) supplementiert mit 0,1 % (w/v) bovinem Serumalbumin, sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (<sup>3</sup>H)-2-D-Ala-Deltorphin II eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 10 µmol/l Naloxon bestimmt.

[0102] In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung ermittelt. Die jeweiligen Dreifachansätze wurden über 90 Minuten bei 37° C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Membranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaserfilter (GF/B) geerntet. Die Radioaktivität der Glasfaserfilterscheiben wurde nach Zugabe von Szintillator im β-Counter gemessen.

[0103] Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zum δ-Opiatrezeptor wurde als IC<sub>50</sub> nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet. Aus den IC<sub>50</sub>-Werten wurden nach der Cheng-Prusoff-Gleichung K<sub>r</sub>-Werte berechnet. Die K<sub>r</sub>-Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichungen von ≥ 3 voneinander unabhängigen Versuchen angegeben.

Tabelle 1

Bsp.- Nr.	δ-Opiatrezeptorbindung K <sub>r</sub> (nmol/l)
1	55,8 ± 4,6
2a	17,2 ± 4,3
2b	728,0 ± 146,0
2c	294,0 ± 106,0
2d	54,3 ± 8,2
2e	936,0 ± 32,0
2f	46,3 ± 10,1
2g	182,0 ± 12,0
2h	223,0 ± 86,0
2i	157,0 ± 16,0
2j	80,8 ± 29,7
3	456,0 ± 62,0
4	517,0 ± 45,0

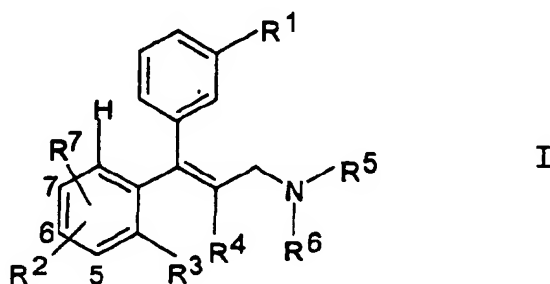
Bsp.- Nr.	$\delta$ -Opiatrezeptorbindung K <sub>i</sub> (nmol/l)		
5	843,0	±	23,0
6	40,9	±	6,7
7	21,6	±	6,2
8	25,7	±	10,2
9a	23,9	±	0,9
9b	39,3	±	2,2
9c	42,2	±	16,0
10	679,0	±	214,0
11a	34,0	±	5,8
11b	23,7	±	1,7

[0104] Tabelle 1 zeigt, daß die erfindungsgemäßen Aminoverbindungen analgetisch wirksam sind, wobei diese biologische Wirksamkeit teilweise oder überwiegend über  $\delta$ -Opiatrezeptoren vermittelt und dadurch nachgewiesen wird.

[0105] Als wirksame und selektive  $\delta$ -Opioid-Agonisten und -Antagonisten können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), als Mittel bei pathologischen Zuständen, die üblicherweise mit Agonisten und Antagonisten des  $\delta$ -Opioid-Rezeptors behandelt werden, eingesetzt werden. Vorzugsweise können die Verbindungen der allgemeinen Formel I als Analgetika verwendet werden.

#### Patentansprüche

1. Substituierte Aminoverbindungen der allgemeinen Formel I,



40 worin

$R^{1a}$  H, OH, O-C<sub>1-6</sub> -Alkyl, O-C<sub>3-7</sub> -Cycloalkyl; (wobei:  $R^{1a}$  ungleich H, wenn  $R^{2a}$  und  $R^{7a}$  gleich H oder in 7-Stellung eine OCH<sub>3</sub> -Gruppe substituiert ist);

$R^{2a}$  H, OH, C<sub>1-6</sub> -Alkyl, Aryl(wobei Aryl unsubstituierte oder ein- oder mehrfach mit OH, F, Cl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> -Alkyl, C<sub>1-6</sub> -Alkoxy, Cycloalkoxy mit bis zu 7 C-Atomen, C<sub>3-7</sub> -Cycloalkyl, C<sub>2-6</sub> -Alkylen oder Phenyl substituierte Phenyle bedeutet, wobei wiederum die Phenylreste ankondensiert sein können, oder Aryl auch Naphthyl bedeutet), O-Aryl, C<sub>2-6</sub> -Alkenylen-Aryl, O-C<sub>3-7</sub> -Cycloalkyl, C<sub>1</sub>, F, C<sub>1-6</sub> -Alkoxy, C<sub>1-6</sub> -Alkyl-Aryl, 5,6- oder 6,7-Benzo-(an)kondensiert unsubstituiert, mono- oder disubstituiert mit Cl, F, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> -Alkyl, O-C<sub>1-6</sub> -Alkyl, OH,

(wobei: wenn  $R^{1a}$  und  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  gleich H ist, kann  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  keine CF<sub>3</sub> -Gruppe und  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  in 7-Stellung keine OCH<sub>3</sub> -Gruppe darstellen) oder  $R^{2a}$  und  $R^{7a}$  zusammen -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>(1-2)</sub> -O- (in 5,6- oder 6,7-Position);

$R^{3a}$  H;

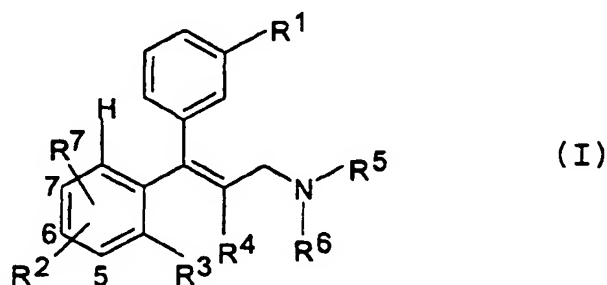
$R^{4a}$  C<sub>1-6</sub> -Alkyl,

oder  $R^{3a}$  und  $R^{4a}$  zusammen -(CH<sub>2</sub>)<sub>(1-4)</sub> -;

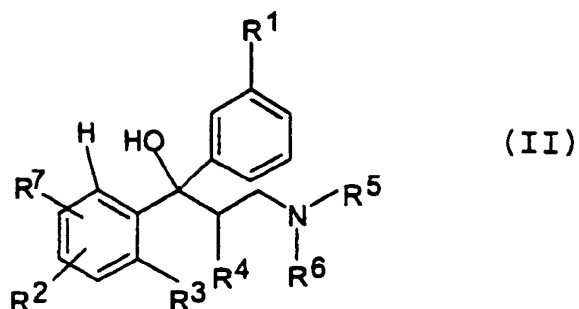
$R^{5a}$  C<sub>1-6</sub> -Alkyl, C<sub>3-7</sub> -Cycloalkyl;

- $R^{6a}$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl,  $C_{1-6}$ -Alkyl-Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyridazin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin bedeutet,  $-CH_2-CH=C(R^{6a})_2$ ,  $-CH_2-(C_{3,7})$ -Cycloalkyl,  $C_{3,7}$ -Cycloalkyl
- $R^{7a}$  H, OH,  $C_{1-6}$ -Alkyl, O-Aryl,  $C_{2-6}$ -Alkenylen-Aryl, O- $C_{3,7}$ -Cycloalkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Cl, F, Aryl,  $C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl, 5,6- oder 6,7-Benzo-(an)kondensiert unsubstituiert, mono oder disubstituiert mit Cl, F,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl, O- $C_{1-6}$ -Alkyl, OH,  
(wobei: wenn  $R^{1a}$  und  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  gleich H ist, kann  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  keine  $CF_3$ -Gruppe und  $R^{2a}$  oder  $R^{7a}$  in 7-Stellung keine  $OCH_3$ -Gruppe darstellen), und
- $R^{8a}$  H oder  $CH_3$   
bedeuten oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon.

2. Substituierte Aminoverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^{6a}$   $C_{1-6}$ -Alkyl-Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyridazin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin bedeutet, oder  $C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl und  $R^{2a}$  und  $R^{7a}$   $C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl,  $R^{1a}$ ,  $R^{3a}$  bis  $R^{5a}$  und  $R^{8a}$  die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
3. Substituierte Aminoverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^{2a}$ ,  $R^{7a}$  Aryl,  $R^{1a}$ ,  $R^{3a}$  bis  $R^{6a}$  und  $R^{8a}$  die Bedeutung gemäß Anspruchs 1 haben.
4. Substituierte Aminoverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^{1a}$  OH oder  $-O-C_{1-6}$ -Alkyl,  $R^{5a}$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $R^{6a}$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $R^{2a}$  bis  $R^{4a}$  und  $R^{7a}$  die Bedeutung gemäß Anspruchs 1 haben.
5. Substituierte Aminoverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^{1a}$  OH,  $R^{5a}$  Methyl,  $R^{6a}$  Methyl,  $R^{2a}$  bis  $R^{4a}$  und  $R^{7a}$  die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
6. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.
7. Arzneimittel nach Anspruch 6 mit analgetischer Wirkung.
8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I)

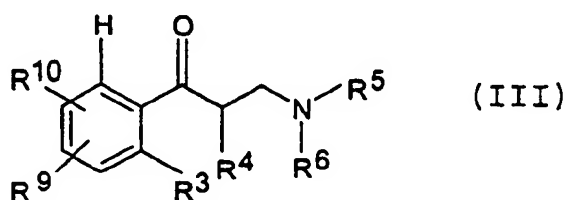


worin  $R^{1a}$  bis  $R^{7a}$  die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, dadurch gekennzeichnet, daß ein tertiärer Alkohol der allgemeinen Formel (II)

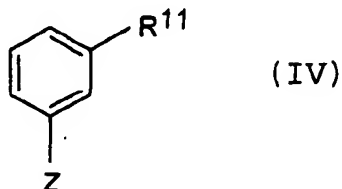


15 worin  $R^{1a}$  bis  $R^{7a}$  dieselbe Bedeutung wie in Formel (I) haben, in organischen oder anorganischen Säuren, in einem Temperaturbereich zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und  $100^{\circ}\text{C}$  umgesetzt wird,

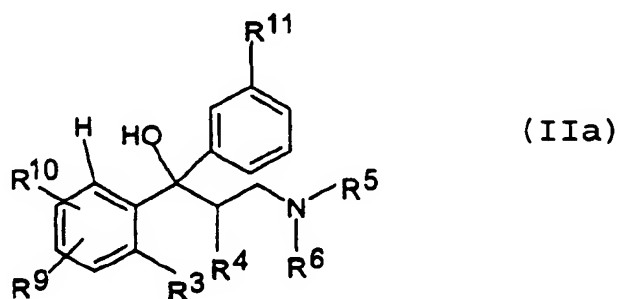
wobei der tertiäre Alkohol der allgemeinen Formel (II) dadurch erhalten wird, daß zunächst  $\beta$ -Aminoketone der allgemeinen Formel (III)



30 worin  $R^{3a}$  bis  $R^{6a}$  dieselbe Bedeutung wie in Formel (I) haben,  $R^{9a}$  wie  $R^{2a}$ , und  $R^{10a}$  wie  $R^{7a}$  definiert ist, mit der Ausnahme, daß die Hydroxy-Funktion in geschützter Form als Benzyloxy- oder Silanyloxygruppe vorliegt, mit einer metallorganischen Verbindung der Formel IV,



40 in der Z für MgCl, MgBr, Mgl oder Li steht und  $R^{11a}$  Wasserstoff, O- $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, O- $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl oder eine geschützte Hydroxy-Funktion darstellt, die als Benzyloxy- oder Silanyloxygruppe vorliegt, die zu einer Verbindung der Formel (IIa)



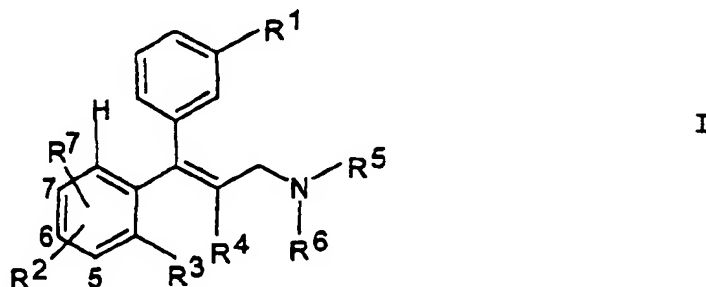
umgesetzt werden und diese dann in die Verbindung der Formel (II) überführt.

9. Verwendung der substituierten Aminoverbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 als Wirkstoff in einem Arzneimittel.

10. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel ein Analgetikum ist.

## Claims

1. Substituted amino compounds of the general formula I



wherein

$R^{1a}$  denotes H, OH,  $O-C_{1-6}$ -alkyl,  $O-C_{3-7}$ -cycloalkyl; (wherein:  $R^{1a}$  is not identical to H if  $R^{2a}$  and  $R^{7a}$  are identical to H, or an  $OCH_3$  group is substituted in the 7-position);

$R^{2a}$  denotes H, OH,  $C_{1-6}$ -alkyl, aryl (wherein aryl denotes unsubstituted phenyls or phenyls substituted singly or multiply with OH, F, Cl,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -alkoxy, cycloalkoxy with up to 7 C atoms,  $C_{3-7}$ -cyclo-alkyl,  $C_{2-6}$ -alkylene or phenyl, wherein in turn the phenyl radicals may be condensed on, or denotes aryl or naphthyl), O-aryl,  $C_{2-6}$ -alkenylene-aryl,  $O-C_{3-7}$ -cycloalkyl, Cl, F,  $C_{1-6}$ -alkoxy,  $C_{1-6}$ -alkyl-aryl, 5,6- or 6,7-benzocondensed (on) unsubstituted, monosubstituted or disubstituted with Cl, F,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $O-C_{1-6}$ -alkyl, OH, (wherein: if  $R^{1a}$  and  $R^{2a}$  or  $R^{7a}$  are identical to H, then  $R^{2a}$  or  $R^{7a}$  may not denote a  $CF_3$  group, and  $R^{2a}$  or  $R^{7a}$  in the 7-position may not denote an  $OCH_3$  group),

or  $R^{2a}$  and  $R^{7a}$  together denote  $-O-(CH_2)_{(1-2)}-O-$  (in the 5,6- or 6,7-position);

$R^{3a}$  denotes H;

$R^{4a}$  denotes  $C_1-C_6$ -alkyl, or  $R^{3a}$  and  $R^{4a}$  together denote  $-(CH_2)_{(1-4)}-$ ;

$R^{5a}$  denotes  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl;

$R^{6a}$  denotes  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_1-C_6$ -alkyl-aryl;  $C_1-C_6$ -alkylheterocyclyl, wherein heterocyclyl denotes furan, thiophene, pyridine, pyrimidine, thiazole, oxazole, isoxazole, pyridazine, pyrazine, quinoline, isoquinoline, phthalazine or quinazoline,  $-CH_2-CH=C(R^{8a})_2$ ,  $-CH_2-(C_{3-7})$ -cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl;  $R^{7a}$  denotes H, OH,  $C_1-C_6$ -alkyl, O-aryl,  $C_{2-6}$ -alkenylene-aryl,  $O-C_{3-7}$ -cyclo-alkyl,  $C_1-C_6$ -alkoxy, Cl, F, aryl,  $C_1-C_6$ -alkyl-aryl, 5,6- or 6,7-benzocondensed (condensed on) unsubstituted, monosubstituted or disubstituted with Cl, F,  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $O-C_1-C_6$ -alkyl, OH,

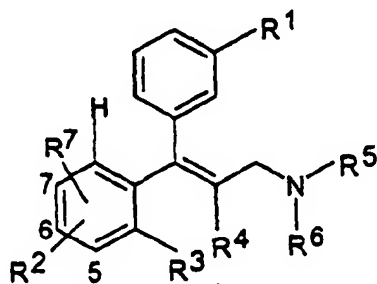
(wherein: if  $R^{1a}$  and  $R^{2a}$  or  $R^{7a}$  are identical to H, then  $R^{2a}$  or  $R^{7a}$  may not denote a  $CF_3$  group and  $R^{2a}$  or  $R^{7a}$  in the 7-position may not denote an  $OCH_3$  group), and

$R^{8a}$  denotes H or  $CH_3$

or pharmaceutically usable salts thereof.

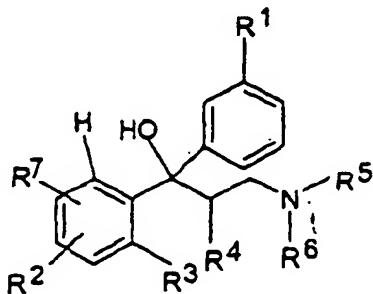
2. Substituted amino compounds according to claim 1, characterised in that  $R^{6a}$  denotes  $C_1-C_6$ -alkylheterocyclyl, wherein heterocyclyl denotes furan, thiophene, pyridine, pyrimidine, thiazole, oxazole, isoxazole, pyridazine, pyrazine, quinoline, isoquinoline, phthalazine or quinazoline, or denotes  $C_1-C_6$ -alkyl-aryl, and  $R^{2a}$  and  $R^{7a}$  denote  $C_1-C_6$ -alkyl-aryl and  $R^{1a}$ ,  $R^{3a}$  to  $R^{5a}$  and  $R^{8a}$  have the meanings according to claim 1.

3. Substituted amino compounds according to claim 1, characterised in that  $R^{2a}$ ,  $R^{7a}$  denote aryl, and  $R^{1a}$ ,  $R^{3a}$  to  $R^{6a}$  and  $R^{8a}$  have the meanings according to claim 1.
4. Substituted amino compounds according to claim 1, characterised in that  $R^{1a}$  denotes OH or  $-O-C_1-C_6$ -alkyl,  $R^{5a}$  denotes  $C_1-C_6$ -alkyl,  $R^{6a}$  denotes  $C_1-C_6$ -alkyl, and  $R^{2a}$  to  $R^{4a}$  and  $R^{7a}$  have the meanings according to claim 1.
5. Substituted amino compounds according to claim 1, characterised in that  $R^{1a}$  denotes OH,  $R^{5a}$  denotes methyl,  $R^{6a}$  denotes methyl, and  $R^{2a}$  to  $R^{4a}$  and  $R^{7a}$  have the meanings according to claim 1.
6. Medicament containing as active constituent at least one compound according to claims 1 to 5 and optionally further active constituents.
7. Medicament according to claim 6 having an analgesic effect.
8. Process for the production of a compound of the formula (I)



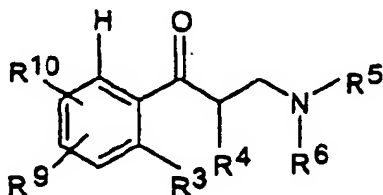
(I)

wherein  $R^{1a}$  to  $R^{7a}$  have the meanings according to claim 1, characterised in that a tertiary alcohol of the general formula (II)



(II)

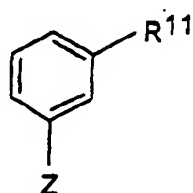
wherein  $R^{1a}$  to  $R^{7a}$  have the same meanings as in formula (I) is reacted in organic or inorganic acids in a temperature range between  $0^\circ\text{C}$  and  $100^\circ\text{C}$ , the tertiary alcohol of the general formula (II) thereby being obtained, that first of all  $\beta$ -aminoketones of the general formula (III)



(III)

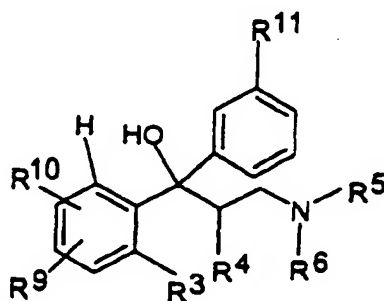
wherein  $R^{3a}$  to  $R^{6a}$  have the same meanings as in formula (I),  $R^{9a}$  is defined as  $R^{2a}$  and  $R^{10a}$  is defined as  $R^{7a}$ ,

except that the hydroxy group is present in protected form as a benzyloxy group or silanyloxy group, are reacted with an organometallic compound of the formula (IV)



(IV)

in which Z denotes MgCl, MgBr, MgI or Li and R<sup>11a</sup> denotes hydrogen, O-C<sub>1-6</sub>-alkyl, O-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl or a protected hydroxy group that is present as a benzyloxy or silanyloxy group, to form a compound of the formula (IIa)



(IIa)

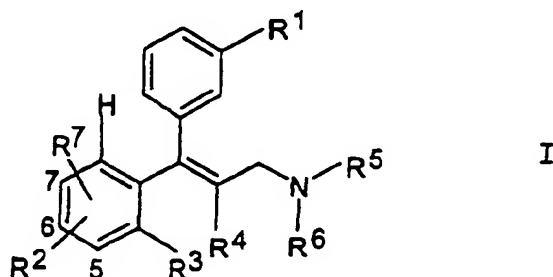
and this is then converted into the compound of the formula (II).

9. Use of the substituted amino compounds of the general formula (I) according to claim 1 as active constituent in a medicament.

10. Use according to claim 7, characterised in that the medicament is an analgesic.

## Revendications

1. Composés aminés substitués de formule générale (I)



I

dans laquelle

R<sup>1a</sup> représente l'hydrogène, un groupe OH, O-(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>), O-(cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>); (R<sup>1a</sup> n'étant pas l'hydrogène lorsque R<sup>2a</sup> et R<sup>7a</sup> sont tous deux de l'hydrogène, ou lorsqu'un groupe OCH<sub>3</sub> est substitué en position 7);

R<sup>2a</sup> représente l'hydrogène, un groupe OH, alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, aryle (aryle désignant des groupes phényle non substitués ou portant un ou plusieurs substituants OH, F, Cl, CF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, cycloalkoxy ayant jusqu'à 7 atomes de carbone, cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, alkylène en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub> ou phényle, les restes phényle pouvant par ailleurs être condensés, ou bien aryle

désignant aussi un groupe naphthyle), un groupe Oaryle, (alcénylène en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub>)-aryle, O-cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>, le chlore, le fluor, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, (alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>)-aryle, condensé au benzène en positions 5,6 ou 6,7, non substitué, monosubstitué ou disubstitué avec Cl, F, CF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, O-(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>), OH, (lorsque R<sup>1à</sup> et R<sup>2à</sup> ou R<sup>7à</sup> représentent l'hydrogène, R<sup>2à</sup> ou R<sup>7à</sup> ne peut pas représenter un groupe CF<sub>3</sub> et R<sup>2à</sup> ou R<sup>7à</sup> ne peut pas représenter un groupe OCH<sub>3</sub> en position 7), ou bien R<sup>2à</sup> et R<sup>7à</sup> forment ensemble un groupe -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>(1-2)</sub> -O- (en positions 5,6- ou 6,7) ;

R<sup>3à</sup> représente l'hydrogène ;

R<sup>4à</sup> est un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, ou bien R<sup>3à</sup> et R<sup>4à</sup> forment ensemble un groupe - (CH<sub>2</sub>)<sub>(1-4)</sub> - ;

R<sup>5à</sup> est un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub> ;

R<sup>6à</sup> est un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, (alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>)-aryle, (alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>)-hétérocyclyle, le groupe hétérocyclyle désignant le furanne, le thiophène, la pyridine, la pyrimidine, le thiazole, l'oxazole, l'isoxazole, la pyridazine, la pyrazine, la quinoléine, l'isoquinoléine, la phtalazine ou la quinazoline, un groupe -CH<sub>2</sub>-CH=C(R<sup>8à</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-(cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>), cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub> ;

R<sup>7à</sup> et représente l'hydrogène, un groupe OH, alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, O-aryle, (alcénylène en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub>)-aryle, O-(cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub>), alkoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, le chlore, le fluor, un groupe aryle, (alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>)-aryle, condensé au benzène en positions 5,6 ou 6,7, non substitué, monosubstitué ou disubstitué avec Cl, F, CF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, O-(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>), OH, (lorsque R<sup>1à</sup> et R<sup>2à</sup> ou R<sup>7à</sup> représentent l'hydrogène, R<sup>2à</sup> ou R<sup>7à</sup> ne peut pas être un groupe CF<sub>3</sub> et R<sup>2à</sup> ou R<sup>7à</sup> ne peut pas représenter un groupe OCH<sub>3</sub> en position 7),

et

R<sup>8à</sup> représente l'hydrogène ou un groupe CH<sub>3</sub>, ou leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique.

2. Composés aminés substitués suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R<sup>6à</sup> est un groupe (alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>)-hétérocyclyle, la partie hétérocyclyle désignant le furanne, le thiophène, la pyridine, la pyrimidine, le thiazole, l'oxazole, l'isoxazole, la pyridazine, la pyrazine, la quinoléine, l'isoquinoléine, la phtalazine ou la quinazoline, ou un groupe (alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>)-aryle et R<sup>2à</sup> et R<sup>7à</sup> représentent un groupe (alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>)-aryle, R<sup>1à</sup>, R<sup>3à</sup> à R<sup>5à</sup> et R<sup>8à</sup> ont la définition indiquée dans la revendication 1.

3. Composés aminés substitués suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R<sup>2à</sup> et R<sup>7à</sup> représentent un groupe aryle, R<sup>1à</sup>, R<sup>3à</sup> à R<sup>6à</sup> et R<sup>8à</sup> ont la définition indiquée dans la revendication 1.

4. Composés aminés substitués suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R<sup>1à</sup> représente OH ou un groupe -O-(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>), R<sup>5à</sup> est un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, R<sup>6à</sup> est un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, R<sup>2à</sup> à R<sup>4à</sup> et R<sup>7à</sup> ont la définition donnée dans la revendication 1.

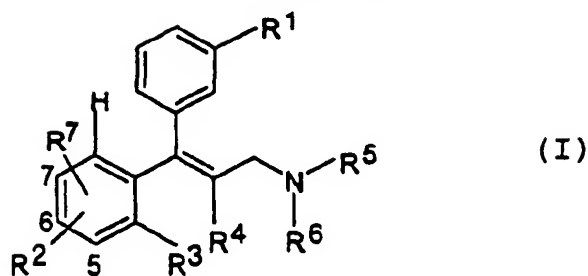
5. Composés aminés substitués suivant la revendication 1, **caractérisés en ce que** R<sup>1à</sup> représente OH, R<sup>5à</sup> est un groupe méthyle, R<sup>6à</sup> est un groupe méthyle, R<sup>2à</sup> à R<sup>4à</sup> et R<sup>7à</sup> ont la définition indiquée dans la revendication 1.

6. Médicament contenant comme substance active au moins un composé suivant les revendications 1 à 5 et le cas échéant d'autres substances actives.

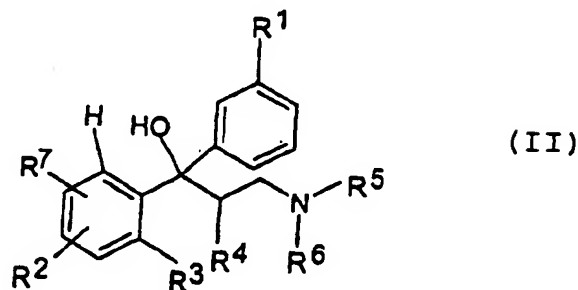
7. Médicament suivant la revendication 6, doué d'activité analgésique.

8. Procédé de production d'un composé de formule (I)

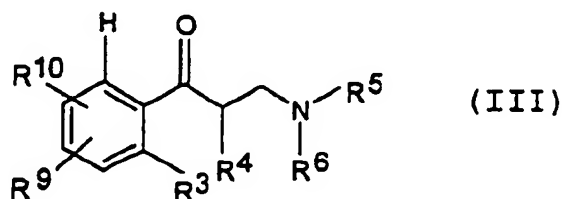




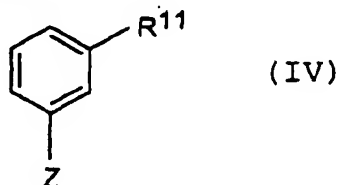
10 dans laquelle R<sup>1</sup> à R<sup>7</sup> ont la définition indiquée dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un alcool tertiaire de formule générale (II)



25 dans laquelle R<sup>1</sup> à R<sup>7</sup> ont la même définition que dans la formule (I), dans des acides organiques ou inorganiques, dans une plage de températures comprise entre 0°C et 100°C, l'alcool tertiaire de formule générale (II) étant obtenu par le fait qu'on fait réagir tout d'abord des β-aminocétones de formule générale (III)

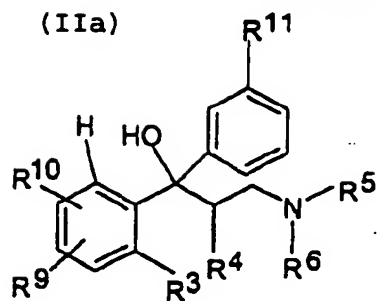


35 dans laquelle R<sup>3</sup> à R<sup>6</sup> ont la même définition que dans la formule (I), R<sup>9</sup> est défini comme R<sup>2</sup> et R<sup>10</sup> est défini comme R<sup>7</sup>, excepté que la fonction hydroxy se présente sous la forme protégée comme groupe benzyloxy ou silanyloxy, avec un composé organométallique de formule IV



45 dans laquelle Z représente MgCl, MgBr, MgI ou Li et R<sup>11</sup> est l'hydrogène, un groupe O-alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, O-cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>7</sub> ou représente une fonction hydroxy protégée, qui existe comme groupe benzyloxy ou silanyloxy, pour obtenir un composé de formul

(IIa)



(IIa)

qu'on transforme ensuite en le composé de formule (II).

9. Utilisation des composés aminés substitués de formule générale (I) suivant la revendication 1 comme substance active dans un médicament.

10. Utilisation suivant la revendication 7, caractérisée en ce que le médicament est un analgésique.